Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

50X1-HUM

Page Denied

Next 2 Page(s) In Document Denied

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Sonderdruck aus
»ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG«
(Arzneimittel-Forsch.) 9. Jahrg. 1959
Editio Cantor Verlag Aulendorf (Württ.)

Aus dem Pharmakologischen Institut
und dem Histologisch-Embryologischen Institut
der Medizinischen Fakultät in Sarajevo/Jugoslawien

Die antiallergische und antiphlogistische Wirkung der Azulene

Von

Professor Dr. P. Stern und Professor Dr. R. Milla

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Aus dem Pharmakologischen Institut und dem Histologisch-Embryologischen Institut der Medizinischen Fakultät in Sarajevo/Jugoslawien

Die antiallergische und antiphlogistische Wirkung der Azulene

Von Professor Dr. P. Stern und Professor Dr. R. Milin

Als wir vor 5 Jahren begonnen haben, uns mit der antiallergischen Wirkung der Azulene (A) — Chamazulen (ChA) und Guajazulen (GA) — zu befassen [1], war in experimentell-allergologischer Hinsicht nur die Theorie von Janczo [2] über ihre Wirkung bekannt. Janczo behauptet, daß die Wirkung der A darin bestehe, daß sie kleine Mengen Histamin im Organismus auslösen und dadurch zu einer Gewöhnung an Histamin führen. Mit anderen Worten wäre A ein Histamin-Liberator (HL). Schon lange vorher haben Heubner u. Mitarb. [3] auf die antiphlogistische Wirkung von ChA aufmerksam gemacht; sie sind jedoch auf sein Verhältnis zu Histamin nicht eingegangen. Die gegebene Darstellung des Wirkungsmechanismus der A von Janczo erregte unsere Aufmerksamkeit, weil wir die Theorie des Wirkungsmechanismus des Histamins über die Diaminooxydase als seinen Rezeptor aufgestellt haben [4]. Von diesem Standpunkte aus gesehen ist pharmakologisch die Gewöhnung an Histamin begreiflich. Sie bedeutet nämlich die Hemmung des Rezeptors durch das eigene Substrat, d. h. falls der Rezeptor, in diesem Falle die Diaminooxydase, inaktiviert ist, bleibt die Wirkung des Histamins aus. Dies kann entweder durch große Dosen des Substrats auf einmal oder durch lang andauernde Verabreichung des Substrats in kleinen Mengen erreicht werden. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß wir in dieser Weise auch den Wirkungsmechanismus der Antihistamine deuten, die sich an die Histaminase des Gewebes leichter binden als Histamin selbst [5]. Dies ist kein vereinzelter Fall in der Biologie. In der Enzymologie treffen wir diese Erscheinung sehr oft. Als eines der charakteristischen Beispiele für einen solchen Wirkungsmechanismus weisen wir auf Acetylcholin und Cholinesterase [6] hin.

Bei unseren Untersuchungen, die wir mit Lösungen von GA und ChA in Öl (Oleum *Olivae*) durchführten, fiel uns auf, daß die beiden Präparate, wenn sie sensibilisierten Meerschweinchen von 300—500 g Gewicht

*) Herrn Prof. Dr. Plattner, ETH Zürich, danken wir herzlich für die freundliche Zusendung der Substanzen, ebenso der Chemiewerk Homburg AG., Frankfurt a. M.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

in Dosen von 20—100 mg in Öl im. verabreicht werden, bei 67% der Tiere den anaphylaktischen Schock nach 24 h verhindern; sie verlängern die Zeitspanne bis zum Auftreten des Todes oder verhindern den Tod selbst nach intrakardialer Injektion des Allergens. Wenn dieselben Meerschweinchen, welche die allergische Reaktion überlebt haben, eine tödliche Dosis Histamin (7,5 mg/kg) [7] sc. bekommen, so bleiben sie nicht mehr verschont. Dasselbe konnten wir in noch höherem Prozentsatz (80%) nachweisen, wenn wir anstatt der intrakardialen Injektion die sensibilisierten Meerschweinchen das Antigen einatmen ließen [8]. In diesem Falle bleibt das Tier praktisch völlig geschützt vor dem asthmatischen Anfall; wenn es aber 1%iges zerstäubtes Histamin einatmet, so tritt der Anfall fast ohne Verspätung ein, ebenso wie bei den Kontrollen. Wenn Meerschweinchen, die den allergischen Schock überlebten, einige Tage später, wenn A gar keinen Effekt mehr hatte, abermals eine intrakardiale Injektion des Antigens erhielten, so blieben sie am Leben oder der Tod trat viel später ein und der Anfall entwickelte sich weniger heftig. Daraus ließe sich schließen, daß bei der ersten intrakardialen Antigen-Verabreichung Antigen und Antikörper sich größtenteils gebunden haben, bzw. daß die A die Reaktion Antigen-Antikörper nicht verhindern.

Später erhielten wir eine in Wasser gut lösliche Azulenverbindung (WLGA), mit welcher wir alle schon erwähnten Versuche wiederholten; d. h. den sensibilisierten Meerschweinchen wurde das homologe Antigen intrakardial wie auch durch Einatmung verabreicht (Meerschweinchen von 200—300 g Gewicht, WLGA in Dosen von 10—50 mg). Der Schutzeffekt zeigte sich sehr schnell, 1—2 h nach Verabreichung des WLGA; er war auch viel stärker als bei den in Öl gelösten A. Der Schutzeffekt war nach intrakardialer Injektion des WLGA in 70%, nach Allergen-Einatmung in 100% der Fälle zu beobachten. Jede Gruppe umfaßte 50 Meerschweinchen. Auch Tiere, die WLGA bekamen, zeigten sich gegen Histamin empfindlich [9].

Wenn wir diese Resultate analysieren, so kommen wir zu der Schlußfolgerung, daß A die Ausschüttung des Histamins, zu der es normal bei der Bindung von Antigen und Antikörper kommt, verhindert, während die Empfindlichkeit gegen Histamin auch weiterhin besteht. Dies ist also ein im Grunde anderer Wirkungsmechanismus als z. B. jener der Antihistamine, welche die Empfindlichkeit gegen Histamin herabsetzen, jedoch die Ausschüttung des Histamins [10] weder bei Gesunden noch bei Allergikern beheben können [11].

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Unsere Theorie steht zu der von Janczo in vollkommem Gegensatz. Es muß gesagt werden, daß wir in der Literatur nirgends einen experimentellen Beweis für die Ansicht von Janczo finden konnten, daß tatsächlich eine Desensibilisierung für Histamin erfolgt und daß Organe oder Blut nach A-Verabreichung weniger Histamin enthalten. Wir wollen auf Grund eigener Versuche zeigen, daß die A tatsächlich die Histamin-Ausschüttung hemmen, daß jedoch die Empfindlichkeit der Tiere gegen Histamin weiter besteht.

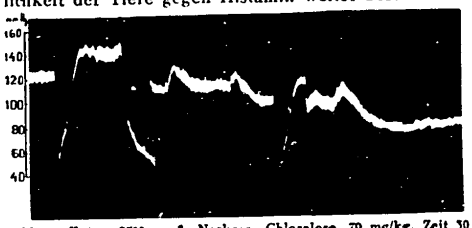

Abb. 1: Katze, 2500 g, ♂. Narkose Chloralose, 70 mg/kg. Zeit 30 sec. 1: Histamin 10 γ. 2: Histamin-Liberator (HL) 5 γ 3: WLGA 20 mg. 4: HL 5 γ 5 Histamin 10 γ. 6: HL 50 .

Aus der Abb. 1 sieht man, daß der Blutdruck der Katze, der wir HL 48/80 verabreichten*), sich senkt und langsam wieder die Norm erreicht. Erhält dieselbe Katze WLGA und danach die gleiche Dosis HL wie das erste Mal, so erfolgt keine Blutdrucksenkung mehr,

Abb. 2: Links: Schnauze und hintere Extremität der Kontrolle nach 100 γ HL 48/80. Rechts: Das Versuchstier hat vor HL 10 mg WLGA erhalten.

*) The Wellcome Physiological Research Laboratories Beckenham, Kent, danken wir bestens, daß sie uns die Substanz HL 48/80 freundlichst zur Verfügung gestellt haben.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

d. h. auch keine Ausschüttung von Histamin. Die Wirkung des Histamins zeigt sich indessen vor wie auch nach Verabreichung der A. Es sei erwähnt, daß WLGA den Blutdruck nicht herabsetzt, so wie dies bei den HL der Fall ist. Einen grundsätzlich gleichen Versuch haben wir auch an der Ratte durchgeführt. HL 48/80 erzeugt bei der Ratte ein Oedem der Schnauze und der Extremitäten. Nach vorhergehender Verabreichung von WLGA bleiben diese Veränderungen aus (Abb. 2). Es sei darauf hingewiesen, daß HL 48/80 der wirksamste Liberator des Histamins unter allen uns bekannten Substanzen ist [12] und demzufolge der Schutzeffekt der A bei diesem Präparat umso überzeugender erscheint. Issekutz [13] hat Versuche mit Eiweiß-Verabreichung und Ödemen der Extremitäten an Ratten durchgeführt und dabei den gleichen Effekt der A wie wir feststellen können — jedoch nur dann, wenn er das Präparat 20 Tage lang verabreichte, nicht aber im akuten Versuch oder in 4—5 Tagen. Er hat aber auch ein in Öl (Ol. *Helianthi*) gelöstes A verwendet, das sich sehr langsam resorbiert, und nicht die Möglichkeit hat, schon in 1—2 h seinen Schutzeffekt am Meerschweinchen zu entfalten. Wir [13a] haben, ebenso wie Issekutz, durch Eiweiß-Verabreichung an Ratten Ödeme nach Selye erzeugt und konnten mit WLGA die Entwicklung solcher Ödeme in sehr kurzer Zeit (60 min) verhindern (Abb. 3). Wenn A ein

Abb. 3: Links Vorderpfote der Ratte nach 10 mg WLGA und 1 cm³ Eiklar ip. Rechts: Kontrolle, nur Eiklar

HL wäre, wie dies von Janczo behauptet wird, so müßte es bei Ratten Oedeme an der Schnauze und den Extremitäten erzeugen und die Wirkung des Eiweißes steigern, und nicht umgekehrt hemmen, bzw. es müßte bei Meerschweinchen in erster Linie einen asthmatischen Anfall oder evtl. den Tod hervorrufen, wenn Histamin in größeren Mengen ausgeschüttet würde. Dies ist indessen nicht der Fall; wir konnten auch am Blutdruck der Katze keine Senkung nach Anwendung der A feststellen. Es kann also von einer schnel-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

len Gewöhnung an Histamin nicht die Rede sein. Es ist auch vom experimentellen Standpunkt aus wenig wahrscheinlich, daß in Laufe von 2—3 h eine Gewöhnung an Histamin erreicht werden kann — zumal mit Dosen, die so klein sind, daß sie selbst bei einem gegen Histamin so empfindlichen Tier, wie es das Meerschweinchen ist, keinen asthmatischen Anfall erzeugen können. Karady [14] konnte zwar zeigen, daß bei der Katze eine Unempfindlichkeit gegen Histamin in einigen Minuten entwickelt werden kann, doch erreichte er dies durch iv. Verabreichung, beginnend mit 10 γ, welche Dosis eine stark blutdrucksenkende Wirkung hat. Solche einander folgende Dosen von Histamin führen tatsächlich sehr bald zur Gewöhnung. Es ist unwahrscheinlich, daß so große Mengen Histamin nach unserem WLGA ausgeschüttet werden können, ohne sich am Meerschweinchen bemerkbar zu machen; letzten Endes konnten wir auch sehen, daß WLGA an der Katze den Blutdruck selbst in der Dosis von 10 mg nicht zu senken vermag. Es hat noch niemand untersucht, ob der Mensch oder das Meerschweinchen nach A-Verabreichung weniger empfindlich gegen Histamin ist (Lewis'sche Reaktion). Dies würde im Falle einer Gewöhnung an Histamin gelten. Weiter dürfte nach lange-andauernder Verabreichung von A. falls dieses ein HL wäre, ein anderer HL, gegebenenfalls die Substanz 48/80, keine seiner typischen Reaktionen mehr erzeugen. Wir haben das letztere im akuten Versuch untersucht und (Abb. 2) zeigen können, daß WLGA Ratten vor der Wirkung des HL 48/80 schützt.

Wenn A die Histamin-Ausschüttung hemmen, dann ist ihre antiallergische und antiphlogistische Wirkung begreiflich. Es ist an dieser Stelle nicht nötig, über die Rolle des Histamins beim Entstehen allergischer und entzündlicher Reaktion zu sprechen. Es ist gewiß ein bedeutender Faktor in diesem Geschehen, jedoch nicht der einzige. Dafür sprechen die Antihistamine, die seine Wirkung verhindern. HL beweisen noch deutlicher die Bedeutung des Histamins. Feldberg [15, 16] konnte zeigen, daß nach einer mit HL 48/80 durchgeführten Entleerung der Rattenhaut von Histamin das Eiweiß nicht mehr Ödeme der Schnauze und der Extremitäten hervorzurufen vermag. Feinberg [17] zeigte grundsätzlich dasselbe an der Haut des Menschen. Die mittels HL 48/80 von Histamin entleerte Haut reagiert nicht mehr auf das spezifische Antigen. Wir konnten am Meerschweinchen durch sehr instruktive Versuche die Rolle des Histamins in der allergischen Reaktion beweisen. Feldberg u. Miles [18] zeigten, daß Histamin in der Meerschweinchenhaut ver-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

schieden verteilt ist. Am meisten ist es in der Nackengegend, am wenigsten in der Flankengegend enthalten. Wenn wir mit 2,4-Dinitro-chlorbenzol ein Kontaktekzem erzeugten, so entwickelte es sich in der Nackengegend viel stärker als an den Flanken. Nach der Entleerung der Haut von Histamin mittels HL 48/80 entwickelte sich das Ekzem entweder sehr schwach oder gar nicht [19]. Dies gilt aber nicht für die Tuberkulin-Reaktion [20]. Demnach reagiert die an Histamin reiche Haut stärker allergisch, die an Histamin arme dagegen schwach. Das spricht zwar nicht gegen die Theorie von Janczo über die Wirkung der A, falls A ein HL wäre. Doch wir sind der Meinung, daß es uns gelungen ist experimentell zu beweisen, daß A kein HL ist, sondern im Gegenteil die Ausschüttung des Histamins hemmt. Das sensibilisierte Meerschweinchen, das genügend lange HL 48/80 erhalten hat, bekommt nach abermaligem Einatmen des homologen Antigens keinen asthmatischen Anfall mehr, auch die isolierte Lunge eines solchen Meerschweinchens reagiert viel schwächer beim Kontakt mit dem Antigen, im Gegensatz zu einem Tier, das kein HL 48/80 erhielt [21]. Es sei hier erwähnt, daß wir auch andere Substanzen gefunden haben, welche die Ausschüttung des Histamins verhindern. Bekanntlich ist Morphium ebenfalls ein HL und (-)-N-Allyl-3-oxymorphinan ist sein Antagonist [22]. Wenn wir diese Substanz sensibilisierten Meerschweinchen verabreichten (10–25 mg im.), so konnten wir den durch Einatmung ausgelösten asthmatischen Anfall verhindern, ebenso das Ödem der Pfoten und der Schnauze von Ratten, hervorgerufen durch intraperitoneale Verabreichung von Eiklar. Noch stärker wirkt in diesem Sinne N-Allylnormorphinhydrochlorid (Nalline, WZ). Es gibt also außer den A auch andere Antagonisten der HL. Es hat den Anschein, daß auch Urethan, jedoch in narkotischen Dosen, die Ausschüttung des Histamins verhindert [23].

Wir sind der Ansicht, daß es unmöglich ist, die antiphlogistische Wirkung der A von der antiallergischen zu unterscheiden. Die Rolle des Histamins im Entzündungsprozeß ist so bedeutend, daß ein seine Ausschüttung hemmendes Mittel ebenso auch die entzündliche Reaktion verhindern muß. Das dies tatsächlich der Fall ist, konnten wir vor kurzem mit der Granulombeutel-Methode beweisen. Diese Methode von Selye [24] ermöglicht eine semiquantitative Prüfung der Entzündungsfaktoren. Nach vorhergehender Entleerung der Haut der Ratte von Histamin entwickelte sich die Entzündung viel schwächer als bei den Kon-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

trollen [25]. Dasselbe konnten wir erreichen, indem wir den Ratten vorher WLGA verabreichten; die Entzündung war dann weniger intensiv als bei Kontrollen [26].

Methode:

Der Granulombeutel wurde erzeugt, indem in die Rückenhaut von Ratten 25 cm³ Luft und in den entstandenen Beutel sogleich 1 cm³ 1%igen Oleum *Crotonis* eingespritzt wurde. Dies erzeugte eine starke Entzündung mit Exsudaten, die ihr Maximum am 6. Tag erreicht. Solche Ratten erhielten vom 1. Tag der Entzündung an täglich je 5 mg WLGA im. Am 5. Tag wurden die Tiere getötet und die Granulombeutelwand mikroskopisch untersucht.

Mikroskopische Befunde*)

Abb. 4 zeigt oben die Granulombeutelwand der Kontrolle ohne A am 5. Tag. In den tieferen Schichten der Epidermis ist etwas weniger Ödemflüssigkeit als in dem darunter dargestellten Präparat vorhanden. Das subcutane Gewebe der tieferen Schichten und nahe der Rückenmuskulatur ist von dichten Massen vorwiegend polymorphonuklearer Leukozyten, mit teilweiser Umbildung in Eiterkörperchen, reich infiltriert. An den Rändern findet man etwas produktive Granulationselemente, qualitativ ähnlich, jedoch hinsichtlich der Menge weitaus geringer als bei Ratten, die mit A behandelt wurden.

Der untere Teil der Abb. 4 zeigt die Granulombeutelwand einer Ratte, die mit WLGA behandelt wurde, am 5. Tag. Das Bindegewebe der tieferen Schichten der Epidermis ist aufgelockert und von eiweißhaltiger, mit Eosin rötlich gefärbter Flüssigkeit durchtränkt. In den tieferen Schichten der Subcutis und in der Muskelschicht zeigt sich eine schmale Zone der leukozytären Infiltration, die sich tiefer, gegen den Rand des Granulombeutels in ein breites Band proliferativen Granulationsgewebes, aufgebaut von jüngeren und reiferen Bindegewebszellen Angioplasten und Gefäßknospen verschiedenen Durchmessers, fortsetzt.

Im 1. Fall [25] handelt es sich um eine Entleerung der Haut von Histamin, welches nun im Urin ausgeschieden wird, im zweiten Fall bleibt Histamin in der Haut, tritt jedoch nicht in die Reaktion ein. Wir sehen, daß in beiden Fällen die entzündliche Reaktion geschwächt ist. Histamin kann also in der Haut anwesend sein, ohne an der Reaktion teilzunehmen, d. h. es bleibt an die Zelle gebunden, wodurch die entzündliche Reaktion weitaus schwächer zur Entwicklung kommt.

*) Herrn Dr. A. Nikulin (Pathologisch-Anatomisches Institut der Medizinischen Fakultät Sarajevo Vorstand Prof. Dr. Z. Ignjacev) danken wir für die mikroskopischen Befunde.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

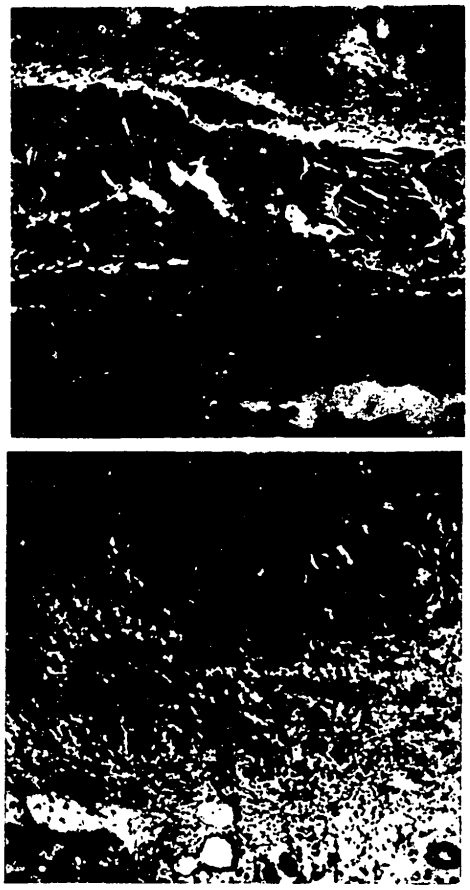

Abb. 4: Granulombeutelwand Oben Kontrolle Unten nach Behandlung mit WIGA

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Endlich stellt sich die Frage nach dem feineren Wirkungsmechanismus der A. Wir glauben, daß alle A, falls sie wirksam sind, grundsätzlich den gleichen Wirkungsmechanismus haben. Es besteht kein Grund, anzunehmen, daß gewisse A in der einen, andere jedoch in anderer Weise wirken. Nachdem wir schon 1950 bemerkt haben, daß A die Zahl der Eosinophilen beim Kaninchen herabsetzen, haben wir uns die Frage gestellt, ob diese Wirkung nicht vielleicht über die Hypophyse erfolgt — ähnlich dem ACTH bzw. dem Cortison, die ebenfalls die Zahl der Eosinophilen senken und Menschen und Tiere vor dem allergischen Anfall schützen [27]. WLGA zeigt in vitro am Darm des sensibilisierten Meerschweinchens keinen Schutzeffekt, so daß die Möglichkeit eines solchen Wirkungsmechanismus noch wahrscheinlicher wird [28].

Um dies zu erprüfen, haben wir infantilen Ratten männlichen Geschlechtes ChA und erwachsenen WLGA injiziert und mikroskopisch Hypophyse, Hypothalamus, Nebenniere, Thymus, Milz und Lymphknoten untersucht. Täglich wurde ihnen im. je 5 mg ChA in Öl bzw. die gleiche Dosis des WLGA im Laufe von 3 Wochen injiziert. Getötet wurden die Ratten am 3., 8., 14. und 21. Tag der Versuchszeit. Das Gewicht der infantilen Tiere betrug 50—60 g, das der erwachsenen 150—200 g. Außerdem haben wir an Kaulquappen Versuche mit WLGA angestellt [9, 29, 30]

Hypothalamus: Neuroganglienzellen der beiden Kerne (N. paraventricularis und N. supraopticus) zeigen einen Polymorphismus, die Nucleolen sind dunkler gefärbt und größer als bei den Kontrollen. Es sind auch doppelkernige Ganglienzellen vorhanden. das neurosekretorische Produkt ist in größerer Menge als bei Kontrollen zu finden, ferner besteht eine auffallende Hyperämie.

Hypophyse: Intensive Hyperämie, erhöhte Zahl der eosinophilen Zellen mit pyknotischen Kernen und Zeichen einer holokrinen Umbildung. Basophile Zellen kleineren Ausmafles als bei den Kontrollen mit Zeichen von Degranulierung (Abb. 5). Hypertrophie der Zellen chromophoben Typs. Reichliche Anwesenheit der neurosekretorischen Substanz im hinteren Hypophysenlappen. Hypertrophie der Gersh'schen Zellen.

Nebenniere: Hypertrophie, Hyperplasie, besonders der Zona fascicularis. Hyperämie der Rinde und des Marks. Mobilisierung der Blastemzellen aus dem Gefüge der Kapsel und Bildung von adenomatösen Herden. Die Markzellen sind zuerst degranuliert, spä-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

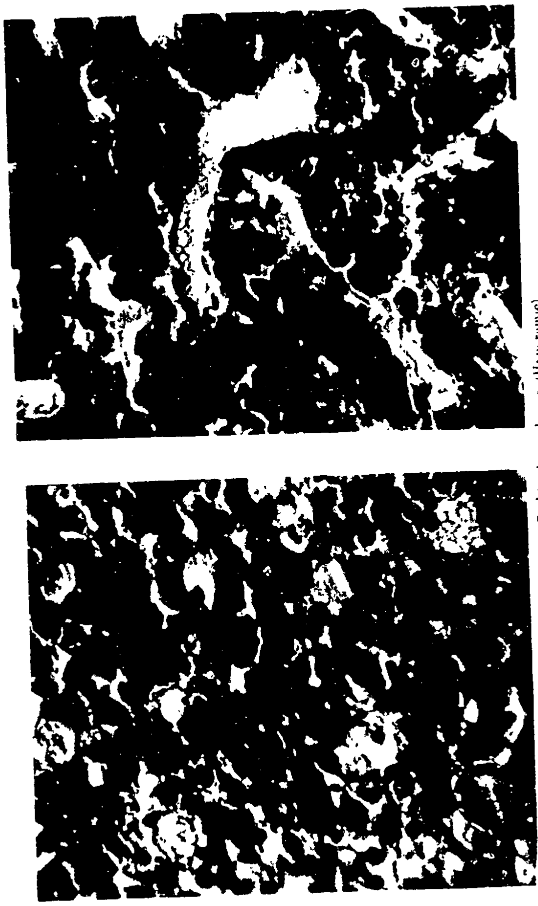

Abb. 5. Hypophysen-Vorderlappen. Links: Kontrolle. Rechts: Versuchstier (Hyperämie)

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

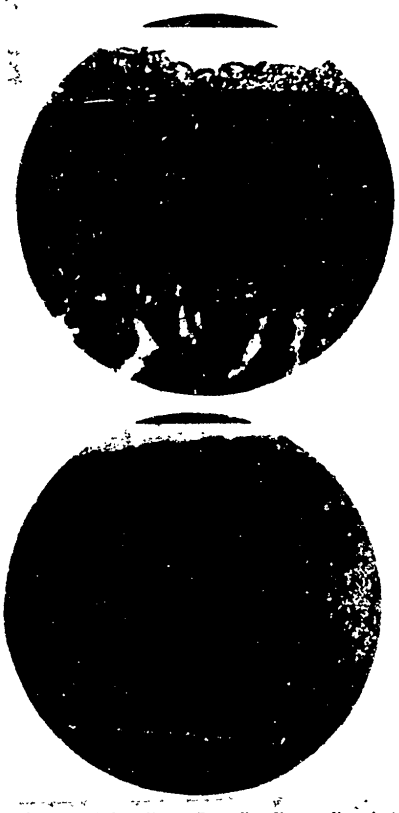

Abb. 6: Nebennierenrinde. Oben: Kontrolle. Unten: Versuchstier (20 Tage Behandlung) Hyperplasie.

ter zeigen sich zwei Typen von Zellen, blasse und dunkel gefärbte (Abb. 6). Sympathische Ganglienzellen

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

des Marks zeigen reaktive Zeichen im Sinne einer Neurosekretio·.

Thymus. Desintegrierung der Thymozyten, Mobilisierung der epitheloiden Zellen

Milz Pyknotische Veränderungen in der weißen Pulpa, Hyperplasie der Retikulozyten. Auftreten einer größeren Zahl Makrophagen und Megakariozyten.

Lymphknoten: Desintegrierung der Lymphozyten, Hyperplasie der Retikulozyten, kleineren Grades als in der Milz.

Kaulquappen· Einer Gruppe von 30—40 Kaulquappen in 1 l Wasser wurden je 5 cm³/1‰ WLGA gegeben. Bei Kaulquappen, die der Wirkung der A vor der Metamorphose ausgesetzt wurden, kommt es zur Hemmung des Wachstums und zu involutiven Veränderungen Bei Kaulquappen, die während der Metamorphose dem Einfluß der A ausgesetzt waren, kam es zur Verlangsamung des Wachstums und der Metamorphose

Abb. 7: Kaulquappen *(Rana temporaria)* Obere Reihe Kontrollgruppe. Untere Reihe Versuchsgruppe. Beginn des Versuches 5. 5. 52 (Alter 14 Tage). Aufnahmen 1. 5., 24. 5., 31. 5., 6. 6., 14. 6. Gehemmtes Wachstum bis 31. 5., dann Wachstumsstillstand und Regression

Die histo-physiologischen Veränderungen in der Hypophyse sprechen für eine gesteigerte Ausschüttung des ACTH. Dies bestätigen auch die festgestellten Veränderungen in der Nebennierenrinde bzw. dem Thymus und den Lymphknoten.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Die im Gebiet der Neurohypophyse festgestellten Veränderungen sprechen für den morphokinetischen Einfluß des ChA auch auf diesen, dem Hypothalamus eng angeschlossenen Teil der Hypophyse. Die histophysiologischen Reaktionen der beiden beschriebenen Kerne sind der Ausdruck einer gesteigerten Tätigkeit ihrer Ganglienzellen.

Aus diesen histologischen Befunden ergibt sich deutlich, daß A die Auslösung von ACTH bzw. Cortison bewerkstelligt. Wenn wir uns fragen, wie Cortison die Allergie bzw. die Entzündung beeinflußt, so müssen wir sagen, daß die Ansichten darüber nicht einheitlich sind; jedoch kommt Dougherty [27] in seiner umfangreichen Studie über den Wirkungsmechanismus der adrenokortikalen Hormone zu der Feststellung, daß sie die Intensität der allergischen und entzündlichen Reaktion herabsetzen. Vielleicht erfolgt dieser Mechanismus über die Hemmung der Fibrinolysin-Wirkung, nachdem Ungar [32] zeigen konnte, daß Fibrinolysin die Proteolyse bzw. die Histamin-Ausschüttung erzeugt.

Aus den Ergebnissen unserer Versuche glauben wir schließen zu dürfen, daß [illegible]one Rücksicht auf ihre Struktur antiallergisch wirken, indem sie die Ausschüttung von Histamin im Augenblick der Bindung von Antigen und Antikörper und auch die durch Entzündungsfaktoren erzeugte Ausschüttung des Histamins verhindern. Wahrscheinlich wird hier die durch Fibrinolysin erzeugte Proteolyse gehemmt. Wir glauben, schon heute von einer neuen Gruppe von Substanzen sprechen zu dürfen, die wir „Antagonisten der Histamin-Liberatoren" nennen könnten und zu der, ohne Rücksicht auf ihre Struktur, Antagonisten des Morphiums sowie Urethan gehören würden; vielleicht sind auch unter den von McIntire [33] beschriebenen Antagonisten der HI weitere in diesem Sinne wirksame Pharmaka.

Die Theorie von Janczo kann sich nicht länger behaupten. Er kam zu seinen Feststellungen auf Grund der beobachteten Aktivierung der ~~Mast~~zellen in der Haut der Ratte nach Einreibung von A. Wir glauben, daß der Grundversuch von Janczo einen methodischen Fehler aufweist. Er hat die Aktivierung des Retikuloendothels mittels A nachgewiesen, indem er ChA in die Haut der Ratte, der Maus oder des Meerschweinchens eingerieben danach solchen Tieren iv Tusche injiziert und in dem Gebiet der Einreibung eine stärkere Phagozytose festgestellt hat. Schon die Einreibung allein kann eine Ausschüttung des Histamins bzw. eine Phagozytose erzeugen — ohne Rück-

Endothel

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

sicht darauf, ob A ein HL ist oder die Ausschüttung des Histamins hindert. Wir haben auch Histamin in der Haut der Ratten nach sc. WLGA-Darreichung (5—10 mg/kg) gemessen und fanden keine Veränderung, wenn wir Histamin nach 48 h bestimmten. Jung [34] lehnt ebenfalls Janczo's Angaben ab. Nach Janczo müßten A infolge der Histamin-Ausschüttung eine schwache Entzündung und danach eine Desensibilisierung verursachen. Jung indessen behauptet mit Recht, daß es sich gerade umgekehrt verhält und A gleich antiphlogistisch wirken, was auch wir mittels der Granulombeutel-Methode beweisen konnten. Jung konnte ebenso wie wir keine histaminolytische Wirkung der A nachweisen. Er fand sogar, daß A die Aktivität der Leukozyten hemmen, womit im Hinblick auf diese auch die von Janczo behauptete Phagozytose entfallen würde. Jungs Mitarbeiter Barton u. Wendler [35] fanden zwar nach kleinen Dosen A eine gesteigerte Aktivität der Leukozyten, weisen aber darauf hin, daß diese Aktivierung nicht einer solchen bei der Entzündung entspricht. Wir lehnen nicht ab, daß Histamin neben anderen Funktionen auch die der Aktivierung dieser Zellen hat, jedoch wirken A bei parenteraler Verabreichung im Sinne einer Hemmung der Histamin-Ausschüttung.

Zusammenfassung:

Die antiallergische Wirkung der Azulene wurde mittels einer wasserlöslichen Azulenverbindung untersucht. Am Blutdruck der Katze wurde gezeigt, daß diese Substanz eine durch den Histamin-Liberator 48/80 erzeugte Senkung des Druckes sowie das Entstehen eines Ödems an Schnauze und Extremitäten der Ratte, erzeugt durch denselben Histamin-Liberator oder durch Eiweiß, zu beheben vermag. Mittels der Granulombeutel-Methode nach Selye wurde gezeigt, daß sich zum Unterschied von den Kontrollen ohne Azulen unter dem Einfluß der Azulene die Entzündung in schwächerem Maße entwickelt.

Aus vorhergehenden Arbeiten und den dargelegten Ergebnissen wird geschlossen, daß Azulene die Ausschüttung des Histamins aus dem Gewebe verhindern, womit die Ursache ihrer antiallergischen und antiphlogistischen Wirkung gedeutet wird. Der Mechanismus dieser Histamin-Ausschüttung hemmenden Wirkung wird folgendermaßen erklärt: Azulene aktivieren das System Hypophyse-Nebenniere; das so ausgelöste ACTH bzw. Cortison hindert die Wirkung des Fibrinolysins, welches unter normalen Umständen eine Proteolyse bzw. eine Histamin-Ausschüttung hervorruft. Diese Befunde stehen in vollkommenem Gegen-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2

STAT

Page Denied

Next 7 Page(s) In Document Denied

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2014/06/19 : CIA-RDP80-00809A000100150007-2